„Deutsch

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
13 FEB 13
LIBRARY
18.

Sonderabdruck

aus der

„Deutschen medizinischen Wochenschrift“

Redakteur: **Geh. San.-Rat Prof. Dr. J. Schwalbe.**

1911.

Verlag von **GEORG THIEME** in Leipzig.

Verlag von Georg Thieme in Leipzig.

Soeben erschienen:

Einführung in die Physiologie, Pathologie und Hygiene der menschlichen Stimme

von

Dr. **Ernst Barth,**

Königlicher Oberstabsarzt a. D., Arzt für Hals- und Ohrenkrankheiten.

Mit 260 Abbildungen und 2 farbigen Tafeln.

Brosch. M. 15.—, geb. M. 16.—.

Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten

von

Prof. Dr. **I. Boas,**

Berlin.

Mit 62 Abbildungen und 6 farbigen Tafeln.

Geb. M. 17.—.

Handbuch der Cystoskopie

von

Prof. Dr. **Leopold Casper,**

Berlin.

Dritte, völlig neubearbeitete Auflage.

Mit 172 Abbildungen und 23 Tafeln in Vierfarbendruck.

Geb. M. 25,—.

Die Gastroskopie

Dr. **H. Elsner,**

Berlin.

Mit 67 Abbildungen und 11 Tafeln in Dreifarbendruck.

Geb. M. 8,—.

---

v. Ziemssen's Rezepttaschenbuch für Klinik und Praxis.

Neunte, mit Berücksichtigung des deutschen Arzneibuches 1910 neubearbeitete Auflage.

von

Prof. Dr. **H. Rieder,** München,

unter Mitwirkung von

Dr. **A. Neger** prakt. Arzt und Dr. **Reuter,** Oberstabsarzt z. D.

Taschenformat. — Gebunden Mark **3,50.**

1911 Sonderabdruck aus der No. 48

DEUTSCHEN MEDIZINISCHEN WOCHENSCHRIFT

Begründet von Dr. Paul Börner.

Redakteur:
Geh. San.-Rat Prof. Dr. J. Schwalbe
Berlin.

Verlag von
Georg Thieme
Leipzig.

Abdruck von Arbeiten aus der Deutschen Medizinischen Wochenschrift verboten, Referate mit vollständiger Quellenangabe gestattet.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
1 FEB 13
LIBRARY

Aus der Chirurgischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. Th. Kocher) und aus dem Medizinisch-chemischen Institut (Direktor: Prof. Dr. Bürgi) der Universität in Bern.

Ueber die Wirkung des im Schilddrüsenkolloid enthaltenen Nucleoproteides bei Morbus Basedowii.

Von **Anastasia Tschikste** aus Mitau.

Seit den wichtigen Untersuchungen Baumanns [1]), die das Vorkommen von Jod in der Schilddrüse festgestellt hatten, hat sich das Interesse der physiologischen Chemiker und der Chirurgen fast ausschließlich den jodhaltigen Substanzen der Schilddrüse zugewendet. Daß das von Baumann hergestellte Jodothyrin nicht die wirksame oder wenigstens nur eine der wirksamen Substanzen der Schilddrüse sein konnte, wurde auf experimentellem Wege mit Sicherheit entschieden. Die Substanz wirkt nicht lebensrettend bei thyreoidektomierten Tieren [2]) und ist daher wohl eher als ein Gemisch von ziemlich tiefstehenden Spaltungsprodukten der einen wirksamen Substanz anzusehen. Wir möchten an dieser Stelle ausdrücklich betonen, daß wir mit dieser Darstellung die außerordentlich hohe Bedeutung der Entdeckung Baumanns in keiner Weise verkleinern möchten. Aber beständig mehren sich die klinischen und experimentellen Arbeiten, welche zeigen, daß das

[1]) Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 21, S. 319, und Bd. 22.
[2]) Siehe u. a. Wormser, Pflügers Archiv, Bd. 67, S. 505 u. 540.

Thyreojodin oder Jodothyrin, wie es später genannt wurde, nicht die volle Wirkung der Schilddrüse und gewisser aus ihr dargestellter Extrakte besitzt.[1]) Da das Jodothyrin immerhin wirksam ist (Kocher, der hierin besonders große Erfahrung haben dürfte, schreibt ihm für die Behandlung des Myxödems immerhin einen sehr bedeutenden Wert zu, obwohl seiner Ansicht nach die Extrakte stärker wirken), bleibt für eine objektive Beurteilung nur die Annahme übrig, daß es infolge einer chemischen Veränderung nicht mehr die volle Wirksamkeit der ursprünglichen, wesentlichen Schilddrüsensubstanz besitzt, oder aber, daß außer ihm noch andere bedeutsame Körper in der Schilddrüse vorhanden sein müssen. Oswald[2]) stellte aus dem Kolloid der Schilddrüse ein jodhaltiges Thyreoglobulin her, das seinen Untersuchungen nach die physiologischen Eigenschaften der Schilddrüsensubstanz, speziell ihre Wirkung auf den Stoffwechsel besitzt. Nach Oswalds Anschauungen die von anderen Autoren im allgemeinen bestätigt wurden, ist das Jod in der Schilddrüse gänzlich an das Schilddrüsenkolloid gebunden, und kolloidfreie Strumen sind als jodfrei zu betrachten. Diese Ansicht wird indessen von Albert Kocher[3]) teilweise bekämpft.

Von den jodhaltigen Eiweißkörpern der Schilddrüse sind verschiedene physiologische Wirkungen bekannt, so ein Einfluß auf den Allgemeinstoffwechsel und auf die N-Ausscheidung, ferner eine ausgesprochene Beeinflussung der Herznerven. Aus der Pathologie sind namentlich hervorzuheben ihre günstigen Wirkungen bei Myxödem und Kretinismus, ihre zum Teil ungünstigen bei Morbus Basedowii. Wenn wir nun das histologische Bild der Schilddrüsenhyperplasie bei Morbus Basedowii betrachten, so fällt eigentlich im Gegensatz zu den einfachen Hyperplasien nur auf der häufige Mangel an Kolloid, also an der Substanz, die den wirksamen jodhaltigen Körper enthält.[4]) Daraus darf allerdings nicht geschlossen werden, daß diese Substanz nicht produziert wird. Es wäre ebenso gut möglich, daß sie rasch resorbiert wird und gerade dadurch schädlich wirken könnte.

Wir möchten an dieser Stelle nicht versäumen, der von Drechsel und Gottlieb und neuerdings auch von Bürgi geäußerten Meinung Ausdruck zu geben, daß die Wirkungen der Schilddrüse kaum auf eine einzige Substanz zurückzuführen

---

[1]) Siehe auch u. a. Pick u. Pineles, Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie, Bd. 7, S. 518.

[2]) Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 27, S. 14. — [3]) Mitteilungen aus den Grenzgebieten, Bd. 19, S. 359. — [4]) U. a. A. Kocher, ebenda 1902, Bd. 9, S. 1 u. 2.

seien. Die Wirkungen einer einzigen Substanz von kompliziertem Aufbau können gewöhnlich einheitlich erklärt werden. Man denke an das Adrenalin, an die Tropeine, an die Alkaloide überhaupt. Es ist außerordentlich unwahrscheinlich, daß eine einzige Substanz von kompliziert aufgebautem Molekül an den heterogensten Teilen des Organismus Angriffspunkte findet. Solche Substanzen trifft man eigentlich nur bei den allgemeinen Zellgiften. Nun haben wir oben erwähnt, wie zahlreich und verschiedenartig die Wirkungen der Schilddrüse, die wir bis dahin kennen, sind. Hinzuzunehmen wären außerdem noch die Wirkungen, die nach den Untersuchungen Kottmanns [1]) und seiner Schüler die Schilddrüse auf die Blutgerinnung hat. Es ist natürlich nicht auszuschließen, daß man einmal imstande sein wird, alle diese Wirkungen aus einer einheitlichen oder nahezu einheitlichen Grundwirkung heraus zu erklären. Versucht hat das eigentlich bisher nur Cyon in seinem bekannten Buche über die Gefäßdrüsen. Wir sind nicht der Meinung, daß dieser hochinteressante Versuch vollständig geglückt sei. Solange wir daher nicht nachweisen können, daß die verschiedenen Wirkungen der Schilddrüsensubstanz aus einer einzigen Quelle fließen, haben wir das Recht, nach verschiedenen Ursprüngen zu suchen, obwohl wir damit natürlich die Berechtigung der gegenteiligen Auffassung nicht widerlegt zu haben glauben.

In dem Kolloid befindet sich noch eine andere jodfreie, aber phosphorhaltige Substanz, die von Oswald [2]) hergestellt und genauer beschrieben wurde, nachdem schon Gourlay [3]) und Morkotun [4]) vor ihm eine ähnliche oder dieselbe Substanz hergestellt hatten. Bekanntlich hat man auf der Berner chirurgischen Klinik dem Phosphor bei der Therapie des Morbus Basedowii schon lange große Aufmerksamkeit gewidmet. Nachdem das Natrium phosphor., durch Traczewski [5]) in die Praxis eingeführt, eine lange Zeit hindurch als alleiniges Phosphormittel gegen diese Krankheit gedient hatte, verwendete Th. Kocher nachher auch andere Phosphorpräparate, vor allem organische, mit Erfolg, und A. Kocher [6]) hat in seiner schon genannten Arbeit nachgewiesen, daß zwischen dem Jod- und Phosphorgehalt der Schilddrüse ein auffallendes Wechselverhältnis existiert. Bei Abnahme des Phosphorgehaltes nimmt der Jodgehalt zu, und umgekehrt. Endlich wären

[1]) Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 71 etc. — [2]) a. a. O. — [3]) Journal of Phys., Bd. 16, S. 23. — [4]) Petersburger medizinische Wochenschrift 1895, S. 37. — [5]) Neurologisches Zentralblatt, Bd. 16, H. 20, S. 944. — [6]) a. a. O.

hier die Untersuchungen Cyons [1]) zu erwähnen, der an Hand physiologischer Experimente einen Antagonismus zwischen Jodothyrin und Natrium phosphor. in ihrer Wirkung auf Herz und Gefäßnerven festgestellt hatte. Da nun Th. Kocher aus verschiedenen Gründen annehmen zu können glaubte, daß in dem Kolloid der Schilddrüse eine für den Verlauf des Basedow günstige Substanz vorhanden sei, lag es nahe, sie, wie Bürgi vorschlug, mit Rücksicht auf die Erfolge der Phosphortherapie in dem von Oswald [2]) hergestellten Nucleoproteid zu suchen. Das Kolloid selbst als Heilmittel zu verwenden, ging nicht wohl an, da es sich erstens nur recht schwer mechanisch isolieren läßt und da es ja nicht nur den phosphorhaltigen, sondern auch den jodhaltigen Körper enthält, der nach den bisherigen Untersuchungen als Antagonist des phosphorhaltigen aufgefaßt werden konnte.

Die Substanz, auf die es uns ganz besonders ankam, war also das Nucleoproteid der Schilddrüse.

Oswald [3]) charakterisiert es folgendermaßen:

„Der zweite Eiweißkörper, der sich (durch Eintragen von Ammonsulfat in Substanz bis beinahe zur Sättigung in den Extrakt der Schilddrüse) isolieren läßt, ist phosphorhaltig, eine Tatsache, die bereits Notkin [4]) erwähnt. Dieses Nucleoproteid ist aber entgegen der Meinung Notkins jodfrei. . . . Es ist in salzfreiem Wasser unlöslich, auf Zusatz von Neutralsalzen geht es aber in Lösung, ebenso ist es löslich in Alkali. Durch verdünnte Säuren wird es gleich dem Thyreoglobulin gefällt. In einer Lösung, die 10 % Magnesiumsulfat enthält, gerinnt es bei 73 °. Mit Naphthol und konzentrierter Schwefelsäure gibt es Rotfärbung, wogegen es mit Phlorogluzin und Salzsäure sich braun, nicht violettrot färbt, somit enthält es eine Kohlenhydratgruppe, die anscheinend nicht aus Pentosen besteht. Außerdem enthält es Xanthinbasen. . . . Seine Menge in der Schilddrüse ist viel geringer als die des Thyreoglobulins."

Oswald hat eine größere Menge hergestellt und zur Analyse benutzt. Er fand einen Phosphorgehalt von 0,16%.

In der Darstellung des Eiweißkörpers haben wir uns genau an die Angaben Oswalds gehalten. Da bei seinem Verfahren gleichzeitig auch das jodhaltige Thyreoglobulin zu erhalten ist, ließen wir uns die Gelegenheit nicht entgehen, auch diese wertvolle Substanz zu gewinnen. Wir haben beide Körper ausschließlich aus menschlichen kolloidreichen Strumen, die uns durch die chirurgische Klinik Berns geliefert wurden, dargestellt. Das Material war oft spärlich.

[1]) Zentralblatt für Physiologie. H. 11. S. 21; Pflügers Archiv 1898. S. 70. — [2]) a. a. O. — [3]) a. a. O., S. 35. — [4]) Virchows Archiv. Supplementband 144.

die Ausbeute im allgemeinen gering, sodaß eine geraume Zeit verstrich, bevor wir ein Quantum erreicht hatten, das zur Prüfung der Wirkungen einigermaßen ausreichen konnte.

In dem Darstellungsverfahren haben wir uns ganz an die Oswaldschen Vorschriften gehalten. Es hat daher keinen Zweck, hier eine genauere Schilderung zu geben.

Jedenfalls sind wir mit peinlichster Genauigkeit vorgegangen. Die fein zerhackte und zerriebene Schilddrüse wird mit physiologischer Kochsalzlösung unter den nötigen Kautelen ausgezogen und aus der durch Filtration geklärten Lösung das Thyreoglobulin durch halbe Sättigung mit Ammonsulfat, das Nucleoproteid durch ganze Sättigung mit derselben Substanz ausgefällt. Es handelt sich also dabei um die bei Eiweißkörpern üblichen Aussalzungsmethoden, die keiner genaueren Schilderung mehr bedürfen. Die notwendigen Vorkehrungen, die bei der Gewinnung dieser Substanzen getroffen werden müssen, z. B. die Entfernung des Blutfarbstoffes, ferner die Beseitigung des Fällungsmittels durch die Dialyse, sind in der Oswaldschen Arbeit ausreichend besprochen. Wir haben sie mit einigen Modifikationen, die einer besonderen Erwähnung vorläufig nicht bedürfen, entsprechend den Oswaldschen Angaben ausgeführt. Wie Oswald erhielten wir bedeutend weniger Nucleoproteid als Thyreoglobulin. Wir hatten aber schließlich, dank den außerordentlich zahlreichen Strumen, die uns durch Herrn Prof. Kocher zur Verfügung gestellt werden konnten, eine genügend große Menge Substanz, um damit weitere Versuche anstellen zu können. Wir erhielten auch durch das liebenswürdige Entgegenkommen von Herrn Dr. Matti, Priv.-Doz. für Chirurgie in Bern, einige Strumen. Das Thyreoglobulin, das wir nach dem Oswaldschen Verfahren hergestellt haben, kam in den nachfolgenden Versuchen nicht zur Verwendung. Wir bestimmten seinen Jodgehalt, um es zu identifizieren, was uns auch mit hinreichender Genauigkeit gelang.

Mit dem Nucleoproteid machten wir die meisten der schon genannten Reaktionen. Die Unlöslichkeit in Wasser, die Löslichkeit in Neutralsalzlösungen und in Alkali, die Fällbarkeit durch verdünnte Säuren, die Farbreaktionen verhielten sich alle den Oswaldschen Angaben entsprechend. Der Phosphorgehalt betrug 0,35%. Diese Zahl weicht von der von Oswald angegebenen etwas ab, sie ist bedeutend höher. Wir hatten im ganzen etwa 16 g der Substanz zur Verfügung, und es fragte sich nun, welche Methode uns wohl am raschesten und sichersten über die eventuelle therapeutische Wirkung des Körpers aufklären konnte. Das Nucleoproteid sollte unserer Erwartung nach in einem ähnlichen Sinne wirken wie das Natrium phosphor. und die anderen Phosphorpräparate, die Th. Kocher seit längerer Zeit mit Erfolg bei Basedowkranken anwendet.

A. Kocher schreibt in seiner schon genannten Monographie über den Morbus Basedowii bei seiner Besprechung der medikamentösen

Therapie: „Naeh unseren Beobaehtungen steht der Phosphor den andern (Arsenik, Brom, allgemein gesagt den Nareotica, Nervina und Tonica) weit voran, obschon seine Wirkung auch nicht immer zur Beobachtung kam. Wir glauben nieht, daß seine Wirkung allein auf dem Ersatz des in vermehrter Menge ausgesehiedenen Phosphors beruht, sondern glauben ihn in Zusammenhang mit dem Chemismus der Sehilddrüse bringen zu können. Wir hatten nur in drei Fällen, die allerdings nur kurze Zeit Phosphor gebrauchten, da derselbe Verdauungsstörungen machte, keinen Erfolg gehabt . . . . etc." „Der Erfolg war allerdings meist ein vorübergehender. Naeh dem Aussetzen des Medikamentes versehlimmerte sich der Zustand wieder. Doch war auch einmal eine bleibende Besserung erzielt worden."

Da nun nieht bloß das Natrium phosphorieum, sondern alle mögliehen organisehen Phosphorpräparate und aueh der elementare Phosphor, wie anfangs angegeben, ähnlieh wirken, lags es, namentlieh wenn man außerdem noeh an den von A. Koeher gefundenen Antagonismus zwisehen dem Jod- und Phosphorgehalt der Sehilddrüse denkt, nahe, das phosphorhaltige Nueleoproteid als eine der wiehtigsten Substanzen bei der Funktion der Sehilddrüse zu betraehten und an eine eventuelle antagonistisehe Wirkung dieses Körpers gegenüber dem Thyreoglobulin zu denken. Die relativ kleine Quantität, die uns zur Verfügung stand, zwang uns aber, bei der pharmakologisehen Untersuehung dieses Körpers von dem gewöhnliehen und einfaehsten Wege der ausgedehnten Anwendung und Beobaehtung seiner Wirkung am Krankenbette abzugehen. Eine Besserung der Allgemeinsymptome sowie einzelner typiseher Erseheinungen, ein Abnehmen der Struma, wie es bei der Phosphortherapie häufig beobaehtet wird, alles das konnte für die Bedeutung des Nucleoproteides erst etwas Sieheres aussagen, wenn es in zahlreiehen Fällen konstatiert worden wäre. Für eine experimentelle Prüfung kamen namentlieh in Betraeht die eventuelle Beeinflussung der Herznerven oder aber die Alteration des Stoffweehsels dureh die Substanz.

v. Cyon [1]) hatte für das Jodothyrin festgestellt, daß es, wenn naeh Entfernung der Sehilddrüse die Erregbarkeit der Vagi und der Depressoren stark abgenommen hat, diese wieder herstellt, ja unter Umständen beträehtlieh steigert, während das Jod das Gegenteil bewirkt. v. Cyon konstatierte ferner, daß das Natrium phosphorieum aueh bei thyreoidektomierten Tieren die Erregbarkeit der hemmenden Gefäß- und Herznerven steigert, also dem Jodothyrin als Antagonist gegenübersteht. Außer diesem einen Wege der experimentellen

[1]) a. a. O.

Prüfung unserer Substanz, von der anzunehmen war, daß sie einigermaßen dem Natrium phosphoricum analog als Antagonist des Thyreoglobulins wirken werde, stand uns noch die Untersuchung einer Stoffwechselbeeinflussung durch unsere Substanz offen. Die vielen Autoren, die den Stoffwechsel bei Morbus Basedowii untersucht haben, fanden ihn im allgemeinen gesteigert. Die Oxydationen waren immer beträchtlich, bis 50% und mehr, vermehrt.[1]) Außerdem steht es fest, daß Basedowkranke eine ungleich größere Menge Eiweiß brauchen, um im Stickstoffgleichgewicht zu sein, als Gesunde und daher zu N-Verlusten Neigung haben. Eine dritte ausgesprochene Beeinflussung des Stoffwechsels betrifft die Phosphorsäureausscheidung im Kot und Urin. Hierüber lauten allerdings die Angaben der Autoren etwas verschieden, doch dürfte die Vermehrung der Ausscheidung kaum mehr zu bezweifeln sein.

Der Einfluß der Schilddrüsenstoffe auf den allgemeinen Stoffwechsel resp. auf die Oxidationsprozesse des Organismus wurde namentlich von Magnus-Levy[1]) mit dem Zuntzschen Respirationsapparat untersucht. Er fand im allgemeinen eine Erhöhung des Gesamtumsatzes. Andere[2]) berichten Aehnliches. Diese Versuche wurden in erster Linie an normalen, dann an Fettleibigen und an kropfkranken Menschen vorgenommen, denen Schilddrüsensubstanz zugeführt wurde. Aehnliches fand Voit[3]) bei 24stündigen Respirations- und Stickstoffwechselversuchen am Hunde.

In Uebereinstimmung damit findet sich bei thyreoidektomierten Tieren sowie bei Myxödematösen und bei Kretinen eine starke Verminderung des allgemeinen Stoffumsatzes (vgl. namentlich die Arbeiten von F. Vermehren[4]), Scholz[5]) und Magnus-Levy[1])) und bei Morbus Basedowii eine Vermehrung von 20 und mehr Prozent.

Leider fehlten uns vorläufig die Einrichtungen, um an Hand genauer Respirationsversuche diese Tatsachen auf die Frage der Wirkung unserer Substanz zu übertragen. Dagegen prüften wir bei einer an Morbus Basedowii leidenden Patientin den Stickstoff- und den Phosphorsäurestoffwechsel und die Beeinflussung derselben durch das von uns dargestellte Nucleoproteid des Schilddrüsenkolloids und beobachteten gleichzeitig die Wirkung der Substanz auf die Allgemeinsymptome. Es handelte sich um ein 17 Jahre altes Mädchen mit sehr ausgesprochenen Basedowsymptomen, das am 5. Fe-

[1]) Magnus-Levy, Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 33, Seite 269. — [2]) Salomon, Berliner klinische Wochenschrift, Bd. 24, S. 635. Hirschlaff, Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 36, S. 200 — [3]) Voit, Zeitschrift für Biologie, Bd. 35, S. 116. — [4]) Deutsche medizinische Wochenschrift 1893, S. 11. — [5]) Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie, Bd. 2, S. 2.

bruar 1909 in die chirurgische Klinik Berns eingetreten war. Wir lassen hier in erster Linie den ersten, von den Assistenten Prof. Kochers aufgenommenen Status folgen und gleich nachher einen zweiten, später festgestellten.

Fräulein T. B., 18 Jahre alt, aus Kowna (Rußland).

Status vom 4. Februar 1909: Typisches Aussehen einer Basedowkranken mit starkem Exophthalmus und weit geöffneten Lidern. Lider bräunlich verfärbt. Gesicht kongestioniert. Pupillen weit. Am exquisitesten Symptom Kocher, Graefe weniger deutlich, Moebius und Stellwag vorhanden. Augenlider können nicht ganz geschlossen werden. Haar spärlich, schwarz. Patientin sehr mager. Zittern der Hände. Haut an den Unterschenkeln kalt anzufühlen, schwache Muskulatur der Beine und Arme, Haut nicht faltbar, deutliches Oedem. Patientin hat seit Monaten ihre Menses nicht mehr, hat selten erbrochen, häufig Durchfall gehabt, jetzt ebenfalls. Am Abdomen nichts Auffälliges.

Mammae klein. Warzenhof auffällig braun. Atmung frei, starke Hebung in der Herzgegend.

Spitzenstoß im fünften Interkostalraum lateral von der linken Mammillarlinie. Relative Herzdämpfung: dritte Rippe, linker Sternalrand, fingerbreit außerhalb der Mamillarinie. Systolisches Blasen an der Herzbasis, in die Pulmonalis sich fortsetzend, ebenso an der Tricuspidalis, noch stärker an der Herzspitze. Der Hals zeigt eine apfelgroße Schwellung, die ganze vordere Fläche einnehmend. Die Haut darüber zeigt ein Netz dünner, ektasierter Venen. Linker Lappen der Struma 8 cm lang, etwa 6 cm breit, also sehr deutlich vergrößert, vom Zungenbein bis zum Jugulum reichend. Oberfläche grob-höckerig. Konsistenz derb-elastisch. Rechter Lappen eben so hoch, aber weniger nach unten reichend. 7 cm lang, 3—4 cm breit. Isthmus 4 cm hoch, die Trachea ganz zudeckend. Zwischen Isthmus und rechtem Lappen eine tiefe Furche.

Am rechten Oberhorn ein leichtes systolisches Blasen, viel stärker über der rechten Thyreoidea superior, ebenso stark über der linken Thyreoidea superior und noch stärker über der linken inferior. Puls 136. gute Füllung und Spannung, schnellend.

Diagnose: Typischer Basedow.

Zweiter Status. 14 Tage später. (Aufnahme von Prof. Kocher.) Patientin hat ein gerötetes Gesicht, sehr spärliche und sehr dünne Haare. Starker Tremor der ausgestreckten Hand und des Beines. An den Unterschenkeln keine Oedeme. Feuchte Hände. Umgebung der Lider sehr stark bräunlich verfärbt, ebenso Umgebung der Lippen, schwarze Flecken im Gesicht. Beide Augen etwas prominent. Die rechte Lidspalte weiter als die linke, sodaß beim Blick geradeaus das obere Lid etwa 2 mm unter dem Kornealrand steht, das untere am Kornealrand. Zunge zittert beim Herausstrecken wenig. Atmung etwas rasch. Brüste wohlgebildet. Warzenhöfe stark braun. Patientin ist nicht mager, hat am Abdomen ziemlichen Pannieulus. Palmae manus schweißig. Finger spitz. Nagelrand bläulich-rot. Nägel längsgerifft. Starke Tachykardie. Spitzenstoß fingerbreit nach außen von der Mamillarlinie. Rechte Grenze der Herzdämpfung am rechten Sternalrand,

obere am oberen Rand der dritten Rippe, außen fingerbreit nach außen von der Mamillarlinie. Herztöne an der Spitze rein, auch an den andern Ostien mit Ausnahme von der Pulmonalis, wo ein starkes systolisches Blasen ist. Die Venen am Halse und an der Brust nicht ausgedehnt. Starke Erschütterung in der Herzgegend. Die rechte Schilddrüsenhälfte ist klein, eigroß, weich, sehr grobköfnig anzufühlen. Ein deutliches, aber schwaches Blasen an der Thyreoidea superior, ebenso an der inferior. Linke Schilddrüsenhälfte gänseeigroß, etwas über die Mittellinie hinübergehend, viel derber. Kocher und Graefe deutlich. Möbius sehr deutlich, auch Stellwag vorhanden. Drüse ist gut beweglich und hat eine Länge von 8½ cm, rechts eine Breite von 7 cm. Karotiden auf beiden Seiten stark umdrängt, pulsierend, oberflächlich. Puls normal. Milz deutlich fühlbar bei tiefer Atmung, geht bis an den Rippenrand, nach innen fingerbreit an die verlängerte Mamillarlinie. Leber geht bis zum Rippenrand, erscheint ziemlich weich. Lungenrand fünfte Rippe. In einer Breite von nahezu 5 cm in der Mittellinie ist das Manubrium sterni gedämpft. Die Dämpfung reicht bis zum unteren Rand der zweiten Rippe rechts. Man meint im Jugulum nach der Tiefe zu eine Resistenz zu fühlen. Am Halse etwas nach oben rechts eine dick geschwollene Drüse von Haselnußgröße fühlbar.

Aus diesen beiden Status geht deutlich genug hervor, daß es sich um eine Kranke mit sehr ausgesprochener Basedowscher Krankheit handelte.

Der Verlauf der Krankheit wurde uns durch verschiedene genauere Tabellen und Kurven mitgeteilt, die wir aber, um nicht zu viel Platz in Anspruch zu nehmen und nicht zu ermüden, hier nicht im einzelnen wiedergeben. Die Patientin war am 2. Februar in die Klinik eingetreten. Die uns zur Verfügung gestellten Kurven begannen mit dem 5. Februar. Die Temperatur hielt sich im allgemeinen zwischen 36 und 37 °, doch lag sie immer näher an 37, hier und da ging sie auch etwas über 37 ° herauf, erreichte jedoch ohne besondere Ursachen (vide später) niemals fieberhafte Grade. Der Puls bewegte sich in der ersten Zeit zwischen 120 und 160 in der Minute. Da aber die Patientin gleich von Anfang an eine Zeitlang mit Natrium phosphoricum, außerdem mit Bettruhe behandelt wurde, ging er etwa vom 21. Februar an, also nach ungefähr zwei bis drei Wochen, auf etwa 100 bis 120 pro Minute herunter. Das sind die Angaben, die wir über die Zeit zu machen haben, die verstrichen ist, bevor wir die Patientin mit dem Nucleoproteid der Schilddrüse zu behandeln anfingen.

Vom 18. Februar an erhielt die Patientin eine bestimmte, genau abgemessene Diät, die ausschließlich aus Milch und Reisbrei bestand. Diese Diät wurde in erster Linie gegeben, um die Stoffwechselversuche zu erleichtern, da nicht nur die Ausfuhr, sondern auch die Einfuhr von N und P_2O_5 genau bestimmt werden sollten. Leider mußte die Menge der Nahrung beständig gesteigert werden, da das Nahrungsbedürfnis der Patientin andauernd zunahm. Störend wirkten bei dem Versuche auch die profusen Diarrhöen der Patientin, die mit der Milchdiät aufgetreten waren und während des ganzen Stoffwechselversuches andauerten. Es war klar, daß unter diesen Verhältnissen die chemische

Untersuchung der Stühle von ganz besonderer Wichtigkeit war. Andererseits wurde eine genaue Abgrenzung der Stühle unmöglich, aber auch nicht so notwendig wie in den gewöhnlichen Fällen, da von einer langen Retention von Stuhl nicht die Rede sein konnte. Stuhl und Urin wurden jeden Morgen gesammelt, die Mengen gemessen und die Ergebnisse der Untersuchung auf den vorhergehenden Tag bezogen.

Der Stickstoff von Stuhl und Urin sowie von den zwei genannten Nahrungsmitteln wurde nach Kjeldahl bestimmt. Es wurden jedesmal zwei Bestimmungen gemacht, die sich gegenseitig kontrollierten. Die Resultate waren übrigens, da ich mich vor Beginn der Versuche gründlich eingearbeitet hatte, von Anfang an gut übereinstimmend. Der Urin war andauernd eiweißfrei, aber, da er sehr konzentriert war, häufig durch Urate getrübt. Wir lösten diese durch Wärme, maßen die Menge nochmals, entnahmen dann erst die zur Untersuchung notwendigen Kubikzentimeter und berechneten das Ergebnis auf das nach der Uratauflösung erhaltene Quantum. Weitere Vorsichtsmaßregeln waren unnötig, da die Urine immer am Tage der Ablieferung sogleich verarbeitet wurden.

Die Stühle, die immer sehr dünnflüssig waren, wurden — sowohl für die Stickstoff- wie für die P_2O_5-Bestimmung — genau gemessen, hierauf 100 ccm der gut gemischten Gesamtmenge zur Trockene eingedampft, der Trockenrückstand gewogen und 1 g davon zu der N-, bzw. P_2O_5-Bestimmung verwendet. Die Untersuchung war dann sehr einfach. Man hatte die gefundene Zahl auf die ganze Trockensubstanz und damit auf die 100 abgemessenen ccm zu beziehen und von da aus auf die Gesamtmenge des Stuhles umzurechnen.

Den Stickstoff in der Milch bestimmten wir ebenfalls täglich nach Kjeldahl, ebenso den im Reisbrei enthaltenen. Für die Bestimmung in der Milch dienten 5 ccm, für die im Reis 3 abgewogene Gramme.

Die Methodik ist im übrigen so allgemein bekannt, daß auf eine genauere Besprechung verzichtet werden darf.

Für die Phosphorsäurebestimmung kamen verschiedene Methoden in Betracht. Im Urin titrierten wir die Phosphate mit Uranazetat und verziehteten im allgemeinen auf eine Feststellung des organisch ausgeschiedenen Phosphors, dessen Menge bekanntlich nach den Untersuchungen Swéns [1]) und anderer gering und sehr wechselnd ist. Wir wählten die bekannte Titrationsmethode ihrer Einfachheit wegen. Die Phosphorsäurebestimmungen, die sonst noch vorzunehmen waren, waren ohnehin äußerst zeitraubend. Wir hatten uns eine titrierte Uranazetatlösung hergestellt, von der 1 ccm 0,005 P_2O_5 entsprach. Als Indikatoren benutzten wir immer gleichzeitig Cochenilletinktur und Ferrozyankalium, die eine gegenseitige Kontrolle gestatten. Hier und da bestimmten wir auch im Urin den Gesamt-P_2O_5-Gehalt nach der alkalimetrischen Methode von A. Neumann. Diese Methode verwendeten wir im übrigen namentlich für die Ermittlung des P_2O_5gehalts in Milch und Reis (bzw. Reisbrei). Die Methode, die sich auf die grundlegende Arbeit Neumanns [2]) stützt, wird gegenwärtig viel angewendet und

[1]) Skandinavisches Archiv für Physiologie. Bd. 11. S. 308.

[2]) Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 37. S. 115, ebenda. Bd 43, S. 35.

ist in verschiedenen physiologisch-chemischen Arbeiten erwähnt und beschrieben. Eine ziemlich genaue Schilderung findet sich in Therfelds Handbuch der physiologischen und pathologisch-chemischen Analyse 1903, S. 406 ff.

Die Veraschung wird durch ein Gemisch von gleichem Volumen konzentrierter Schwefelsäure und konzentrierter Salpetersäure vorgenommen. Der nach bestimmten Vorschriften erzeugte Niederschlag von phosphormolybdänsaurem Ammoniak wird in $n/_2$-Natronlauge gelöst, das Ammoniak vertrieben, die überschüssige Lauge mit $n/_2$-Säure zurücktitriert und aus der Anzahl der zugefügten Kubikzentimeter $n/_2$-Natronlauge abzüglich der verbrauchten Kubikzentimeter Säure die P_2O_5-Menge berechnet.

Im Stuhle bestimmten wir, ausgehend von der Trockensubstanz, die Phosphorsäure im allgemeinen nach der gewöhnlichen analytischen Methode. Der Stuhl wurde mit Soda und Salpeter verascht, der Auszug in üblicher Weise behandelt; der Phosphor als Magnesiumpyrophosphat gewogen und dann daraus auf P_2O_5 umgerechnet; hier und da verwendeten wir auch die Methode der Veraschung auf feuchtem Wege.

Alle Vorsichtsmaßregeln, die für die beiden Methoden, speziell aber für die Neumannsche angegeben werden, wurden genau innegehalten.

Die Untersuchungen, die wir nun mit diesem Körper, dem Nucleoproteid Oswalds, vorgenommen haben, zerfallen eigentlich in zwei Teile.

1. wurde festgestellt, ob unter dem Einflusse des Präparates eine Aenderung in dem Stoffwechsel der betreffenden Patientin wahrgenommen werden könnte;

2. wurde beobachtet die Wirkung der Substanz auf das Allgemeinbefinden der Patientin und auf die speziellen Symptome.

Die Patientin erhielt das Nucleoproteid in etwas mehr als physiologischer Kochsalzlösung, gewöhnlich unter Zusatz von ganz wenig Soda, aufgelöst, subkutan injiziert. Im allgemeinen stellten wir eine 1 % ige, hier und da auch eine 2 % ige Lösung dar. Diese Lösungen wurden mit Berücksichtigung des Gerinnungspunktes außerordentlich vorsichtig durch fraktioniertes Sterilisieren möglichst keimfrei gemacht. Es wurden am 26. Februar 10 g der 2 % igen und am 2. März und 18. März 20 g der 1 % igen Lösung in die Glutäen injiziert. Der Stoffwechselversuch wurde am 19. Februar bis zum 5. März vorgenommen. Es fielen also zwei Injektionen in die Zeit dieses Stoffwechselversuches. Wir haben, wie aus den früheren Angaben schon hervorgeht, sowohl die Phosphor- wie auch die Stickstoffausscheidung in Stuhl und Urin täglich vorgenommen. Wir verzichten aber an dieser Stelle auf eine tabellarische Mitteilung der einzelnen Zahlen, die eher später mit den Zahlen weiterer Versuche zusammen eine Veröffentlichung finden sollen. Wir geben hier auch im Interesse der Leser und mit Rücksicht auf den verfügbaren Platz nur die wirklich wichtigen Zahlen wieder.

Die Patientin hatte vom 18. Februar an täglich 3 l Milch und 100 g Reisbrei zu sich genommen. Die Reismenge wurde vom 21. an auf 350 g pro Tag gesteigert, die Milchmenge vom 24. an auf 4 l pro Tag.

Diese Steigerungen lagen durchaus nicht im Interesse unseres Versuches und sind auf das schon erwähnte immer steigende Nahrungsbedürfnis der Patientin einerseits und auf Fehler des Wartepersonals anderseits zurückzuführen. Unsere Aufgabe wurde dadurch natürlich in keiner Weise erleichtert, und das Allerschlimmste war, daß am 26. Februar, also an dem einen Tage der Injektion, die Milchmenge ohne Grund um einen weiteren halben Liter gesteigert wurde. Wenn es uns möglich gewesen wäre, außer der Stickstoff- und Phosphorausscheidung auch noch den Allgemeinstoffwechsel, also den Sauerstoffverbrauch der Patientin zu bestimmen, so wäre diese Nahrungssteigerung geradezu verhängnisvoll für den Versuch geworden. So konnte sie natürlich an und für sich eine Retention von Stickstoff bewirken. Bei der zweiten Injektion kamen dergleichen Fehler glücklicherweise nicht vor.

Wir möchten nun in erster Linie bemerken, daß die Einnahmen, die die Patientin an N und an P_2O_5 hatte, außerordentlich groß waren. Es wurden bis zu 26 und mehr g N und bis zu 12 g P_2O_5 und mehr pro Tag eingenommen. Dementsprechend waren natürlich auch sehr große Ausgaben zu erwarten. Die Stickstoffbilanz war vom 20. bis zum 25. Februar negativ, obwohl die täglichen Verluste nicht sehr groß waren. Sie schwankten zwischen 0,2639 und 0,4401 pro Tag. Mit dem Einsetzen der Injektion wurde die Bilanz positiv. Wir erhielten von da an nur noch eine einzige negative Zahl, nämlich am 1. März, also einen Tag vor der zweiten Injektion. Die positiven Bilanzen waren zuerst geringgradig, aber doch deutlich ausgesprochen. (Die erste Zahl 0,8755 am 26., die zweite 1,1298 am 27. Februar.) Dementsprechend ging auch das Körpergewicht der Patientin in die Höhe. Anfangs hatte sie sich auf einem Körpergewichte von durchschnittlich 41 kg gehalten. Diese Zahl finden wir angegeben am Eintrittstage, also am 4. Februar, ferner am 17. und am 24. Februar. Von da an stieg das Gewicht alltäglich. Es betrug am 1. März 43 kg und stieg dann noch mehr, wie wir später genauer auseinandersetzen werden.

Ueber die P_2O_5-Bilanz können wir ähnliches berichten wie über die N-Bilanz. Die Ausscheidungen waren geradezu enorm, und die besonderen Verhältnisse, unter denen die Patientin lebte, werden uns veranlassen, diesen Phosphorausscheidungen in späteren Arbeiten noch genauere Aufmerksamkeit zu schenken. Die Patientin litt nämlich von Anfang an unter profusen Diarrhöen, und sie verlor durch den Stuhl ganz ungewöhnlich hohe Mengen Phosphor, Mengen, wie sie selbst von Scholz (vide später) nicht gefunden worden sind. (Wir fanden z. B. folgende maximale Zahlen: 4,3330; 4,5446 P_2O_5 etc.)

Die Phosphorbilanz war bis zum ersten Injektionstage wechselnd. Geringe negative Zahlen wurden zweimal von relativ hohen positiven abgelöst. Am 25. Februar, also am Tage vor der Injektion, betrug die Bilanzsumme 0,0294 g, am Injektionstage 2,2642 g. (Ich möchte hier noch einmal bemerken, daß die Injektionen immer mittags stattfanden und daß die hier angegebene Zahl sich auf den am nächsten Tage abgelieferten Urin und Stuhl bezieht.) Von da an war die Phosphorbilanz andauernd positiv und betrug z. B. am 5. März 5,4160. Es ist an dieser Stelle natürlich zu bemerken, daß Ausscheidung und

Retention von P_2O_5 nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit verlaufen wie die von N.

Wir wollen diese Ergebnisse, die wir, um nicht zu viel Platz zu beanspruchen, hier nur in ihren Hauptzügen wiedergeben, vorläufig einer eingehenderen Betrachtung würdigen.

a) Die Beeinflussung des Stickstoffwechsels.

Der gesunde Körper scheidet auf Zufuhr von Schilddrüsensubstanz etwas mehr N aus, doch ist die Vermehrung nur geringgradig., Von wesentlicher Bedeutung ist dabei die Kostwahl, d. h. es muß wegen der Beeinflussung des Allgemeinstoffwechsels genügend N-freies Material in der Nahrung vorhanden sein, damit der Organismus das Plus an Oxydationen decken kann. Ich erwähne hier an Arbeiten, die alle übereinstimmende Ergebnisse zu Tage förderten, namentlich die von Schondorff [1]), Scholz [2]), Richter [3]) und Oswald [4]). Aehnliches wurde bei Einfuhr anderer Schilddrüsenpräparate (Jodothyrin etc.) gefunden. Ganz besonders eklatant ist die Vermehrung der Stickstoffausscheidung bei Myxödematösen, die sonst eine deutliche N-Retention aufweisen.[5]) Dementsprechend ist der N-Stoffumsatz bei Morbus Basedowii, der ja, mag man ihn sonst deuten, wie man will, was seine Beeinflussung der Chemie des Stoffwechsels betrifft, als Hyperthyreose aufgefaßt werden kann, vermehrt.[6]) Es ist während der Krankheit schwer, ein N-Gleichgewicht zu erzielen. Ausnahmen von dieser Regel sind allerdings auch beobachtet worden. Die Steigerungen sind hier und da beträchtlich, hier und da geringgradig, häufig, aber durchaus nicht immer der Schwere der sonstigen Symptome entsprechend. Die nachgewiesene Beeinflussung dieses Symptomes durch das Nucleoproteid muß daher ganz besonders interessieren.

Die Menge des mit dem Nucleoproteid eingegebenen N war sehr gering, so gering, daß wir sie nicht in die Tabellen eingetragen haben. Störend konnte sie in keiner Weise wirken.

Unsere Versuche zeigten, daß unter dem Einflusse des Nucleoproteides eine Retention von Stickstoff zustande gekommen ist. Wir werden die Bedeutung dieser Tatsache weiter unten zu besprechen haben und wollen uns nun vorläufig noch etwas mit der Frage des Phosphorstoffwechsels beschäftigen.

---

[1]) Pflügers Archiv, Bd. 67, S. 395. — [2]) Zentralblatt für innere Medizin 1895, S. 1041. — [3]) Zentralblatt für innere Medizin 1896, No. 43. — [4]) a. a. O. — [5]) Vermehren, Deutsche medizinische Wochenschrift 1893, No. 2 u. 43. — [6]) Magnus-Levy a. a. O. Clemens, Zeitschrift für klinische Medizin 59. Scholz, a. a. O. Baduel, Daddi, Marchetti, La clinica modema No. 1.

b) Beeinflussung des P_2O_5-Stoffwechsels.

Ueber die Phosphorsäureausscheidung unter dem Einfluß von Schilddrüsensubstanz lauten die Angaben ziemlich übereinstimmend.

Eine ganze Reihe von Autoren, die teils nur die Ausscheidungen durch den Urin, teils die durch Kot und Urin untersuchten, fanden ihn vermehrt [1]). Bei Morbus Basedowii dagegen fand Scholz [2]) eine geringgradige Retention von P_2O_5 bei einer Patientin, die auf Einfuhr von Schilddrüse sogleich viel Phosphor, und zwar hauptsächlich durch den Darm verlor. Andere (Daddi und Marchetti [3]) fanden dagegen eine Ueberausscheidung von P_2O_5 hauptsächlich durch den Darm bei einer nicht mit Schilddrüsensubstanz behandelten Basedowkranken.

Schließlich erwähne ich noch die Arbeit von Clemens [4]), der zeigte, daß die P_2O_5-Ausfuhr bei Morbus Basedowii unter dem Einfluß spezifischer Medikamente sank.

Die Nahrung, die unsere Patientin erhielt, war sehr phosphorreich. Trotzdem war die Bilanz vor der Injektion des Nucleoproteids im allgemeinen negativ und wurde erst nachher stark positiv. Wir möchten auch hier bemerken, daß der P_2O_5-Gehalt des Nucleoproteids zu gering war, um den Phosphorstoffwechsel nennenswert beeinflussen zu können. Die beobachteten Unregelmäßigkeiten sind bei Untersuchungen von P_2O_5-Gleichgewichts etwas sehr Gewöhnliches. Bekanntlich hat der Organismus die Tendenz, den Phosphor zu retenieren, namentlich wenn er in organischer Form eingegeben wird, und bei der ausschließlichen Milch-Reiskost war es ja größtenteils organischer Phosphor, der dem Patienten verabreicht wurde.

Wir fanden also, daß unter der Wirkung des Nucleoproteids oder, sagen wir noch etwas objektiver, zusammenfallend mit der Injektion dieser Substanz, eine Retention von Stickstoff und von Phosphor zustande gekommen ist. Die gesamte Drüse sowie ihre jodhaltige Komponente (das Thyreoglobulin Oswalds) würde jedenfalls nach den ziemlich übereinstimmenden Angaben der Autoren den gegenteiligen Effekt gehabt haben. Wenn wir also das Recht haben, die beobachteten Aenderungen des Stoffwechsels wirklich auf die Einspritzung des Nucleoproteids zurückzuführen, so hätten wir damit auch bewiesen, daß das phosphorhaltige Nucleoproteid bis zu einem gewissen Grade, wenigstens als Antagonist des Thyreoglobulins auf-

[1]) Andersen und Bergmann, Bürger, Richter, a. a. O. Scholz, a. a. O. Schiff, Zeitschrift für klinische Medizin. No. 33, Supplementband, S. 284. — [2]) a. a. O. — [3]) a. a. O. — [4]) Zeitschrift für klinische Medizin, No. 59, S. 233—242.

zufassen ist. Wir wollen nun vorläufig sehen, bis zu welchem Grade wir das Recht haben, aus unserm Stoffwechselversuch einen solchen weitgehenden Schluß zu ziehen. Zugegeben muß werden, daß die Patientin sich sowieso unter sehr günstigen Bedingungen befand. Besserungen können bei Morbus Basedowii in diesem Falle auch auftreten, ohne daß eine andere Behandlung eingeleitet wird. Die Patientin hatte absolute Bettruhe und eine sehr stickstoff- und phosphorreiche Diät. Diesem Einwand ist aber, abgesehen von anderen später zu erwartenden Argumenten, an dieser Stelle entgegenzuhalten, daß die Aenderung des Stoffwechsels nicht allmählich vor sich ging, sondern mit dem Einsetzen der Injektionen zustande kam. Dagegen läßt sich höchstens einwenden, daß das auch ein Zufall sein könnte und daß man aus einem Fall allein nicht so weittragende Schlüsse ziehen dürfe. Wir werden auf diesen eventuellen Vorwurf später noch etwas genauer einzugehen haben. Wichtiger noch scheint uns die Einwendung, die wir uns selber machten, daß wir diesen einzigen Fall unter außerordentlich ungünstigen Bedingungen untersuchen mußten. Die Verhältnisse waren wirklich so schwierig, daß wir die Untersuchungsreihe eine Zeitlang gern unterbrochen hätten, um sie dann bei einem passenderen Falle wieder aufzunehmen, aber das war uns nicht möglich, weil wir über zu wenig von der kostbaren Substanz verfügten und eine neue Herstellung derselben wieder außerordentlich viel Zeit, Mühe und Material gekostet hätte. Die Schwierigkeiten lagen namentlich in den andauernden profusen Diarrhöen der Patientin. Die Stühle waren sehr dünnflüssig, und es wurde dadurch nicht nur ihre Untersuchung erschwert, sondern es mußte auch angenommen werden, daß die Ausscheidungen der für uns wichtigen Substanzen in einer ungewohnten Form vor sich gehen mußten. Das war denn auch tatsächlich der Fall. Die Stühle waren abnorm stickstoffreich, hauptsächlich aber enthielten sie außergewöhnlich hohe Mengen Phosphor. Selbst die von Seholz angegebenen außerordentlich hohen Zahlen von P_2O_5 im Stuhl (z. B. 3,42 g pro Tag) wurden hie und da überschritten. So fanden wir einmal 4,330 g, ein andermal 4,5446. Es war uns trotz eingehender Durchsicht der vorhandenen Literatur nicht möglich, Angaben über die Mengen des bei Diarrhöen durch den Stuhl ausgeschiedenen Phosphors zu finden. Die im normalen Kote vorhandenen Mengen scheinen jedenfalls im allgemeinen viel weniger bedeutend zu sein.[1]) Natürlich war in unserem Falle die absolute und nicht die prozentuale Menge

[1]) Siehe u. a. Die Fäzes des Menschen im normalen und krankhaften Zustande. Berlin 1910. A. Schmidt und J. Strasburger.

maßgebend. Wir gedenken gerade diese Frage einer weiteren Untersuchung zu unterziehen, bei der dann die von uns gefundenen Zahlen vergleichend herangezogen werden müssen.

Trotz all dieser von uns selbst geäußerten Bedenken schiene es uns zum allermindesten gezwungen, die Stickstoff- und Phosphorretention nicht ursächlich mit der Injektion des Nucleoproteides in Zusammenhang zu bringen. Berücksichtigt muß unter anderem auch die Beeinflussung des Allgemeinzustandes unserer Patientin durch das Nucleoproteid werden. Wir möchten gleich vorwegnehmen, daß die typischen Basedowsymptome nicht beeinflußt wurden. Das konnte nicht weiter überraschen. Die namentlich von Koeher so erfolgreich durchgeführte Phosphortherapie hat im allgemeinen immer nur das Allgemeinbefinden der Patientin günstig beeinflußt, nicht aber die Krankheit zur Heilung gebraeht. Es wäre nun natürlich denkbar, daß man, wenn der Morbus Basedowii wirklich eine Hyperthyreose im alten Sinne des Wortes darstellt, durch den Antagonisten der jodhaltigen Substanz nicht nur eine Besserung des Allgemeinbefindens, sondern eine Heilung zustande bringen könnte. Ich rede hier absichtlich von einer Hyperthyreose im alten Sinne des Wortes und verstehe darunter eine Ueberproduktion des im allgemeinen angenommenen einheitliehen jodhaltigen Körpers, der die typischen Wirkungen der Schilddrüsensubstanz hat. Nimmt man überhaupt einen Antagonisten an, so könnte man natürlieh aueh von einer anderen Art der Hyperthyreose spreehen. Daß der Morbus Basedowii als eine Hyperthyreose in dem genannten ersten Sinne des Wortes angesehen werden kann, unterliegt keinem Zweifel. Die Frage, ob der Sitz der Krankheit in letzter Linie auf die Sehilddrüse oder vielleicht noeh weiter zurück, z. B. in das nervöse Zentralorgan verlegt werden muß, ist dabei von sekundärer Bedeutung. Jedenfalls sind die dureh den Morbus Basedowii hervorgerufenen Symptome am besten mit den übergroßen Wirkungen der normalen Schilddrüsensubstanz in Einklang zu bringen, und ganz besonders kommt man zu dieser Meinung, wenn man namentlich die Veränderung, die der Stoffwechsel erleidet, in Berüeksiehtigung zieht. Die Phosphortherapie des Morbus Basedowii wurde, wie schon erwähnt, zuerst dureh Traczewski angeregt, und zwar nicht etwa auf Grund so törichter Ueberlegungen, wie sie Möbius in seiner Monographie erwähnt und dem genannten Autor untergesehoben hat. Aus persönlichen Mitteilungen von Prof. Bürgi ist mir bekannt, daß Traczewski, der eine lange Reihe von Jahren auf der Chirurgisehen Klinik und dem Medizinisch-chemischen Institute Berns tätig war, eine große Reihe

sehr interessanter Versuche über die Wirkung des Phosphors namentlich bei thyreoidektomierten Tieren angestellt hat, Experimente, die er leider niemals veröffentlichte.

Die interessanten Beobachtungen, Erfahrungen und Untersuchungen von Th. Kocher und Albert Kocher haben bereits in der Einleitung Erwähnung gefunden. Ganz besonders wertvoll schienen uns hier die Untersuchungen von A. Kocher, die das antagonistische Verhalten von Jod und Phosphor in der Schilddrüse klar dargetan haben. Man kann natürlich die Bedeutung dieses Antagonismus verschieden auffassen. Die Nucleoproteide sind bekanntlich in der Hauptsache Kernsubstanzen. Das vorliegende Nucleoproteid ist aber nach den Untersuchungen Oswalds auch im Kolloid enthalten, sodaß Oswald (S. 48 der erwähnten Arbeit) schreibt: „Wir sind somit berechtigt zu erklären, daß der im anatomischen Sinne als Schilddrüsenkolloid bezeichnete Körper ein Gemenge von Thyreoglobulin und Nucleoproteid darstellt.“ Th. Kocher hat den antagonistischen Körper aus klinischen Gründen (durch die Beobachtung, die er an ausgeschnittenen Drüsen im Vergleiche mit den bei den Patienten beobachteten Symptomen gemacht hat) im Kolloid vermutet. Bei unserer Extraktionsform geht natürlich nicht nur das Kolloid in Lösung, aber das kann für das schließliche Endprodukt der Darstellung kaum in Betracht fallen. Die Extraktionsform unterscheidet sich auch nicht wesentlich von der von Oswald angewendeten. Oswald hat die Wirkung des jodfreien Nucleoproteides auf den Stoffwechsel eines normalen Hundes untersucht. Festgestellt wurde nur der Stickstoffgehalt des Harnes. Es trat dabei keine Aenderung zutage. Unsere Untersuchung wurde bei einer Basedowkranken ausgeführt und unterscheidet sich daher, man kann wohl sagen prinzipiell, von der Oswaldschen. Auch erhielt das Versuchstier Oswalds die Substanz offenbar per os, während sie unserer Patientin parenteral verabreicht wurde. Das kann natürlich einen sehr großen Unterschied bedingen, denn wenn sich auch das Thyreoglobulin im Magendarmkanal so wenig verändert, daß es selbst bei stomachaler Applikation wirksam bleibt, so ist für andere Eiweißkörper doch nicht a priori das Gleiche zu erwarten.

Wir haben schon eingangs erwähnt, daß unter der Wirkung des Nucleoproteides und der anderen Behandlung das Körpergewicht unserer Patientin zunahm. Wir ergänzen hier das schon Gesagte.

Am 18. März betrug es gegenüber 41 kg beim Eintritt 45 kg. Am 30. des gleichen Monates 49,5 kg, am 12. April 52½ kg und am 26. 55½ kg. Es waren, wie schon angegeben, vier Injektionen gemacht worden.

(26. Februar, 2. März, 13. März, 18. März.) Auch hier möchten wir nicht versäumen zu bemerken, daß die Hebung des Gewichts ziemlich genau mit dem Einsetzen der Injektionen begonnen hat.

Der Puls, der sich in den ersten drei Wochen zwischen 120 und 140 in der Minute bewegte, sank allmählich (schon vor der Injektion etwas). Er bewegte sich — die Injektionstage abgerechnet — von der dritten Woche an zwischen 100 und 120 pro Minute, hier und da stieg er allerdings vorübergehend wieder an; gewöhnlich wohl infolge von Gemütsbewegungen. Die Temperatur war immer ziemlich normal, eher etwas hoch, gewöhnlich um 37 ° herum. Die Injektionen erzeugten meistens Fieber. Die Temperatur stieg dann am Tage der Injektion auf etwa 39 °. Einmal nach der ersten Injektion trat ein geringgradiger Abszeß auf. Das Fieber kann zum Teil durch eine Infektion — die Substanz war schon sterilisierbar — bedingt worden sein, zum Teil aber doch wohl auf einer besonderen toxischen Wirkung der Substanz beruhen, wie sie an eiweißartigen Körpern häufig beobachtet wird.

Mit der Temperatur stieg regelmäßig auch die Pulsfrequenz. Im allgemeinen hat die Substanz, die gewöhnlich in die Glutäen injiziert wurde, keine wesentlichen örtlichen Reizerscheinungen hervorgerufen. Eine Ausnahme davon machte nur die erste Injektion, bei der es sich jedenfalls um eine kleine Infektion handelte. Die Injektionsstelle war allerdings jedesmal geringgradig druckempfindlich.

Wir sehen also, daß durch diese Injektionen ein N und ein P_2O_5-Ansatz erzielt wurde, die Pulsfrequenz allmählich sank und das Körpergewicht sich hob. Die letztere Besserung scheint uns ganz besonders wichtig, da sie mit Rücksicht auf die Resultate unserer Stoffwechseluntersuchungen direkt auf die Wirkung des Nucleoproteides bezogen werden kann. Auch das Allgemeinbefinden der Patientin hob sich zusehends. Sie hatte die deutliche Empfindung, daß ihr Zustand sich unter der Wirkung der Injektionen zusehends besserte. Die geringgradigen Fiebersteigerungen wurden leicht ertragen; sie haben auch den N- und P_2O_5-Ansatz nicht wesentlich zurückgehalten. (Es kam nie zu einer negativen Bilanz.) Die spezifischen Basedowsymptome dagegen wurden — vide Status 1 und 2 — nicht wesentlich beeinflußt.

Schluß. Wir können und wollen trotzdem diese ersten Versuche nur als eine Wegleitung für andere bald vorzunehmende betrachten. Sie zeigten jedenfalls, daß wir in dem Nucleoproteid des Schilddrüsenkolloides eine Substanz vor uns haben, die imstande ist, gewissen Folgeerscheinungen des Morbus Basedowii wirksam zu begegnen. Ihre Beeinflussung des Stoffwechsels von Basedowkranken, die in unserem Falle zu einer N- und P_2O_5-Retention führte, läßt sie als einen Antagonisten der jodhaltigen Schilddrüsensubstanz erscheinen. Immer-

hin ist es nötig, ihre physiologischen Eigenschaften noch weiter zu untersuchen. Auf welche Weise dieses phosphorhaltige Nucleoproteid wirkt, ist vorläufig noch nicht zu übersehen. Wir denken natürlich wegen der sonstigen mit Phosphor erzielten Erfolge bei Morbus Basedowii an den in ihm enthaltenen organisch gebundenen Phosphor. Im übrigen könnte man auch an eine Fermentwirkung denken, da es bei der Darstellung des Nucleoproteides nicht ausgeschlossen scheint, daß der Substanz Fermente anhaften. Uebrigens ist für viele Fermente ein erheblicher Phosphorgehalt wenigstens wahrscheinlich gemacht.

Wenn wir die Wirkung der jodhaltigen Schilddrüsensubstanz als eine den Stoffwechsel aktivierende bezeichnen, so müßten dem Nucleoproteid hemmende Eigenschaften zugeschrieben werden. Wir wollen uns hier auf die schwierigen und noch durchaus nicht spruchreifen Fragen der Schilddrüsenwirkung, zu denen unserer Ansicht nach die Arbeiten Kottmanns[1]) einen sehr wichtigen Beitrag geliefert haben, nicht einlassen. Wir betrachten auch unsere Untersuchungen in der Hauptsache als einen Anfang, als eine Anregung, auf diesem Gebiete einen neuen Weg einzuschlagen und weiter zu forschen, ob nicht vielleicht die von uns angenommene Mehrheit wirksamer Substanzen imstande ist, einiges aufzuklären, was die bis dahin fast ausschließlich behauptete Einheit nicht vermocht hat.

[1]) a. a. O.

Druck von O. Bernstein in Berlin.

Aus einer grossen Reihe anderer in- und ausländischer Journale werden gelegentlich wichtige Aufsätze referiert, so z. B. aus

Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwickelungsgeschichte, Pflügers Archiv für Physiologie, Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie, Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Zeitschrift für Krebsforschung, Zentralblatt für Bakteriologie, Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, Medizinische Klinik, Archives of Internal Medicine, Arbeiten aus dem Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M., Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Zeitschrift für Tuberkulose, Monatsschrift für die Physikalisch-Diätetischen Heilmethoden, Folia Urologica, Zeitschrift für orthopädische Chirurgie, Monatsschrift für Geburtshilfe, Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, Wochenschrift für Hygiene und Therapie des Auges, Hygienische Rundschau, Veröffentlichungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes, Zeitschrift für Medizinalbeamte, Zeitschrift für Säuglingsfürsorge, Zeitschrift für Schulgesundheitspflege, Desinfektion, Zeitschrift für Soziale Medizin, Medizinische Reform, The Journal of Hygiene, Annales de l'Institut Pasteur, Archives générales de médecine, Journal des Praticiens, Archives de Neurologie, Revue de médecine, Revue de chirurgie New York Medical Journal, Gazzetta degli ospedali, Il Policlinico, Nordisk med. Arkiv u. v. a.

Ausserdem wird durch **Sammelreferate** die jüngste Literatur über aktuelle Themata, insbesondere aus dem Gebiete der **Therapie**, zusammengefasst und so dem Leser ein vollständiges Bild von dem derzeitigen Stand der Forschung dargeboten.

*In den **Vereinsberichten** werden die Verhandlungen zahlreicher Vereine wiedergegeben. Es gelangen zum Abdruck die **offiziellen Berichte** des Vereins für innere Medizin, der Freien Vereinigung der Chirurgen, der Otologischen Gesellschaft in Berlin, der medizinischen Vereine zu Bonn, Danzig, Düsseldorf, Freiburg i. B., Giessen, Göttingen, Greifswald, Hamburg, Jena, Königsberg, Posen, Strassburg, Zwickau, der Vereinigung niederrheinischer Chirurgen, der Nordostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie, der Vereinigung Sächsisch-Thüringischer Kinderärzte, — ferner **Originalberichte** über die Verhandlungen der Medizinischen, der Physiologischen Gesellschaft, der Gesellschaft der Charitéärzte, der Ophthalmologischen Gesellschaft, der Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie, der Militärärztlichen Gesellschaft, der Gesellschaft für soziale Medizin, Hygiene und Medizinalstatistik in Berlin, der Freien Vereinigung für Innere Medizin im Königreich Sachsen, der medizinischen Vereine in Breslau, Dresden, Erlangen, Frankfurt a. M., Heidelberg, Leipzig, München, Nürnberg, Rostock, Stuttgart, Würzburg, Wien, Prag, Budapest, Basel, Paris, London, Moskau, Tokio.*

Von eigenen Berichterstattern werden die Verhandlungen der inländischen, ausländischen und internationalen **Kongresse** mit grösster Schnelligkeit und Vollständigkeit veröffentlicht.

Eine sorgfältige Pflege wird den **Standesangelegenheiten**, der **Hygiene**, dem **Militär-Sanitätswesen**, den **Tropenkrankheiten**, den Fortschritten auf dem Gebiete des **deutschen Medizinalwesens**, sowie der **sozialen Medizin** zuteil. Wichtige Urteile aus dem Gebiete der **ärztlichen Rechtspraxis**, die neuesten **technischen Erfindungen**, Neuerungen auf dem Gebiete der **Krankenpflege**, **Prüfungsresultate** der **neuesten Arzneimittel**, werden von hervorragenden Fachmännern in zusammenfassenden Uebersichtsartikeln berichtet.

Neue Gesetze, behördliche Erlasse, ärztliche Personalnotizen (insbesondere Vakanzen) aus den deutschen Staaten werden nach **amtlichen** Mitteilungen sofort veröffentlicht.

Die **Kleinen Mitteilungen** geben Kenntnis von den wichtigsten ärztlichen Tagesereignissen; sie enthalten ferner Notizen über Kongresse, Hochschulpersonalien u. dergl.

Zur Unterhaltung des Lesers dienen die fast in jeder Nummer erscheinenden **Feuilletonartikel**; ständige auswärtige Korrespondenzen über das medizinische Leben des In- und Auslandes; Aufsätze aus der Geschichte der Medizin.

☞ Eine reiche illustrative Ausschmückung der Wochenschrift stellen — abgesehen von den wissenschaftlichen Abbildungen — die seit einigen Jahren im Text reproduzierten **Porträts hervorragender Aerzte der Neuzeit** und namentlich die

wertvollen Bilder
aus der Geschichte der Medizin,

zum Teil **farbig**, in Form von **Kunstbeilagen** dar. Die Abonnenten unserer Wochenschrift gelangen so allmählich in den Besitz einer **Sammlung von medizinisch-historischen Bildern**, deren Studium ein stets sich erneuerndes Interesse darbietet.

Geschmackvolle Sammelmappe für 100 Beilagen kostet 1,50 M.

Die Deutsche medizinische Wochenschrift erscheint wöchentlich in Nummern von 6—7 Bogen.

Der Preis beträgt vierteljährlich 6 Mark (Studenten-Abonnement inkl. praktisches Jahr und erstes Halbjahr nach der Approbation 3 Mark).

Probenummern stehen postfrei zur Verfügung.

Bestellungen nehmen alle Buchhandlungen, Postämter sowie der Verlag entgegen.

Verlag von GEORG THIEME in LEIPZIG.

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Begründet von
Dr. Paul Börner.

Redaktion: Geh. San.-Rat Prof. Dr. **Julius Schwalbe.**

Die Deutsche Medizinische Wochenschrift hat sich während ihres 36jährigen Bestehens zu einem der angesehensten und verbreitetsten Fachblätter des In- und Auslandes entwickelt. Ihren Ruf verdankt sie in erster Linie ihren gediegenen **Originalaufsätzen.** In den bedeutungsvollsten Fragen hat sie stets durch ihre bahnbrechenden Arbeiten die Führung innegehabt. Zu ihren Mitarbeitern zählt die Deutsche Medizinische Wochenschrift die hervorragendsten Aerzte des In- und Auslandes.

Die Fortbildung des praktischen Arztes im Interesse seiner Berufstätigkeit zu fördern, betrachtet die Deutsche Medizinische Wochenschrift als eine ihrer Hauptaufgaben ihr dienen u. a. auch die von ersten Autoritäten verfassten

Vorträge über praktische Therapie,

die in lehrbuchmässiger Darstellung die verschiedensten Themata aus dem Arbeitsgebiet des praktischen Arztes kurz und präzis abhandeln und sich des grössten Beifalls in den Kreisen der Aerzte erfreuen.

Die Originalarbeiten werden ergänzt durch ausgedehnte **Literaturberichte.**

Die Deutsche Medizinische Wochenschrift enthält unter allen Wochenschriften die reichhaltigste und zweckmässigst angeordnete Literaturübersicht. Sofort nach Eingang werden vollständig referiert:

Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie
Fortschritte der Medizin
Therapie der Gegenwart
Therapeutische Monatshefte
Berliner klinische Wochenschrift
Münchener medizinische Wochenschrift
Medizinische Klinik
Wiener klinische Rundschau
Wiener klinische Wochenschrift
Wiener medizinische Wochenschrift
Prager medizinische Wochenschrift
Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte
Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen
Zentralblatt für Physiologie
Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie
Virchows Archiv
Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie
Deutsches Archiv für klinische Medizin
Zeitschrift für klinische Medizin
Zentralblatt für Chirurgie
Archiv für klinische Chirurgie
Deutsche Zeitschrift für Chirurgie
Brunssche Beiträge zur klinischen Chirurgie
Archiv für Orthopädie, Mechanotherapie und Unfallchirurgie
Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie
Monatsschrift für Unfallheilkunde
Zentralblatt für Gynäkologie
Archiv für Gynäkologie
Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie.
Hegars Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie
Neurologisches Zentralblatt
Archiv für Neurologie und Psychiatrie
Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie
Zentralblatt für praktische Augenheilkunde
Archiv für Ophthalmologie
Archiv für Augenheilkunde
Zeitschrift für Ohrenheilkunde
Archiv für Laryngologie und Rhinologie
Zeitschrift für Urologie
Archiv für Kinderheilkunde
Jahrbuch für Kinderheilkunde
Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene
Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten
Archiv für Hygiene
Zeitschrift für Versicherungsmedizin
Aerztliche Sachverständigen-Zeitung
Vierteljahresschrift für gerichtliche Medizin und öffentliches Sanitätswesen.
Deutsche militärärztliche Zeitschrift
British medical Journal
The Lancet
The Journal of the American medical Association (englisch)
La Semaine médicale
Gazette des hôpitaux
Journal médical de Bruxelles (französ.)
Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde (holländisch)
Norsk Magazin for Laegevidenskaben (norwegisch)
Hygiea (schwedisch)
Hospitalstidende (dänisch)
La Riforma medica (italienisch)
Revista de medicina y cirurgia (spanisch)
Spitalul (rumänisch)
Petersburger medizin. Wochenschrift
Russkij Wratsch (russisch)
Przegląd lekarski (polnisch)
Ovorsi Hetilap (ungarisch)
Casopis lekaru ceskych (böhmisch)

(Fortsetzung auf der vorhergehenden Seite.)

Druck von G. Bernstein in Berlin.